

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1934-1935 N° 50

Contribution à l'Etude
de la Cystinurie
et de la Lithiase Cystineuse

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 14 Décembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul DURAND

Né le 16 Mars 1908, à VILLEFRANCHE-s/SAONE (Rhône)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1934

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
de la
CYSTINURIE et de la LITHIASE CYSTINEUSE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1934-1935 N° 50

Contribution à l'Etude
de la Cystinurie
et de la Lithiase Cystineuse

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 14 Décembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul DURAND

Né le 16 Mars 1908, à VILLEFRANCHE-s/SAONE (Rhône)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1934

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ
BARRAL, ROLLET, PIC, CONDAMIN

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM.	{	PAVIOT.
Cliniques chirurgicales.....			SAVY.
			TIXIER.
Clinique obstétricale et Accouchements.....			BERARD.
Clinique ophtalmologique			VORON.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....			BONNET.
Clinique neurologique et psychiatrique.....			NICOLAS.
Clinique des maladies des enfants			LEPINE (J.).
Clinique des maladies des femmes.....			MOURIQUAND.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie			VILLARD.
Clinique des maladies des voies urinaires.....			COLLET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....			GAYET.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....			NOVE-JOSSERAND.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....			COURMONT.
Chimie biologique et médicale.....			CLUZET.
Chimie organique et Toxicologie.....			FLORENCE.
Matière médicale et Botanique.....			MOREL.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....			MANCEAU.
Anatomie			GUIART.
Histologie			LATARJET.
Physiologie			POLICARD.
Pathologie interne			HERMANN.
Pathologie générale et thérapeutique			FROMENT.
Anatomie pathologique			CADE.
Chirurgie opératoire			FAYRE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....			PATEL.
Médecine légale			ARLOING (F.).
Hygiène			Etienne MARTIN.
Pharmacie et Pharmacologie.....			ROCHAIX.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....			LEULIER.
			PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale..... MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie..... NOEL.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chirurgie expérimentale..... MM. TAVERNIER.
Stomatologie PONT.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER	CREYSEL
DUFOURT	GATE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT
DEVIC	DECHAUME	MORENAS	P. RAVAU
GABRIELLE	BERNHEIM	REBATTU	PIGEAUD
MARTIN (Joseph)	POLLOSSON	REVOL	PONTHUS
ROCHET (Ph.)	CHAMBON	ENSELME	MAZEI.
	CIBERT	SEDALLIAN	MORIN, chargé des fonctions d'Agrégé.



EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. THÉVENOT Léon, président : GAYET, assesseur,
J.-F. MARTIN et CIBERT

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

(In memoriam)

Capitaine au 98^e Régiment d'Infanterie

Chevalier de la Légion d'Honneur

Décoré de la Croix de Guerre (4 citations)

Mort au Champ d'Honneur, à Verdun, le 25 août 1917

A MA MÈRE

Qu'elle daigne agréer ce modeste travail comme un faible témoignage de ma profonde affection filiale.

A MES GRANDS-PARENTS MATERNELS

Ils ont été à mon égard d'une bonté et d'un dévouement inépuisables. Les sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi dépassent tout ce que je pourrai jamais faire pour eux.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

Je n'oublierai pas les excellentes et amicales relations que j'ai eues avec eux. J'y puiserai plus tard les meilleurs de mes retours vers mon passé scolaire.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON THÉVENOT

Médecin-Colonel du cadre de réserve

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Il nous a fait le très grand honneur
de nous inspirer cette thèse et nous a
constamment aidé de ses conseils.

Il a bien voulu en accepter la
présidence.

Nous le prions de croire à notre res-
pectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-F. MARTIN

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Il a bien voulu faire partie de notre
Jury de Thèse.

Nous le prions de croire à toute notre
reconnaissance.

A MON JURY DE THÈSE

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE
de la
CYSTINURIE et de la LITHIASE CYSTINEUSE

AVANT-PROPOS

Si nous parcourons la littérature, nous voyons que la cystinurie occupe une petite place et que les calculs de cystine appartiennent aux formes les plus rares des calculs urinaires. Sans doute, à cause de leur rare fréquence, il n'y a que peu de place qui leur soit réservée dans les traités variés de chirurgie urinaire.

Nous pouvons dire toutefois que cette fréquence est certainement plus grande, mais que faute de symptômes, et même d'examen attentif, elle passe souvent inaperçue. Par ailleurs, même quand elle se trouve compliquée de calcul, le diagnostic est délicat à faire car, si les calculs de cystine pure sont relativement fréquents, il arrive bien souvent aussi que la cystine se trouve masquée par d'autres substances, et donne par suite l'impression qu'on se trouve en présence de calculs d'oxalate, de phosphate.

La fréquence de l'association du calcul avec la cystine dans l'urine, d'une part, la récurrence et la bilatéralité des calculs, en même temps que l'allure congéni-

tale et surtout héréditaire de l'affection, d'autre part, donnent à cette question un très gros intérêt.

C'est pourquoi, en faisant, dans ce travail un rappel des notions connues de la cystine, nous nous attacherons plus spécialement, en étudiant l'étiologie, à mettre en relief son caractère essentiellement héréditaire; à faire ressortir dans le diagnostic tout l'intérêt, si controversé, de la radiographie, et enfin à montrer, d'après les recherches faites pour établir la pathogénie, l'allure essentiellement médicale de l'affection. Par suite, nous terminerons en indiquant quel doit être, dans l'état actuel des choses, le traitement que l'on peut appliquer, avec le maximum de réussite.

Mais qu'il nous soit permis, avant d'aborder notre sujet, d'adresser à M. le Professeur Thévenot l'expression de notre respectueuse gratitude. Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a constamment aidé de ses conseils au cours de son élaboration. Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Nous devons à son obligeance l'observation que nous publions à la fin de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Le mérite d'avoir le premier parlé de la cystine comme constituant du calcul urinaire, revient à WOLLASTON, qui fit part de sa découverte en 1810. Il présenta alors deux cas : celui d'un jeune enfant de cinq ans, et celui d'un homme de 46 ans. Il l'appela à ce moment « Cystic Oxyde ».

Tous les auteurs qui suivirent employèrent ce terme, jusqu'au moment où BERZELIUS le changea « parce que la substance n'était pas un oxyde » (Fowler).

On s'efforça alors d'établir la pathogénie. Au début, on pensa qu'elle était due à un métabolisme anormal, semblable à celui qui se présente dans la goutte et le diabète.

Jusqu'en 1900, SIMON rassemble 103 cas de calculs de cystine.

Pendant toute cette époque, diverses théories expliquant l'apparition de la cystinurie, sont soutenues.

HARLEY, se basant sur les observations de SHERER, met en cause le foie.

KULZ en fait une origine pancréatique.

BAUMAN et UDRANSKY mirent en cause une origine intestinale et microbienne.

DÉLÉPINE, en 1890, émet l'hypothèse « qu'un composé existe dans certaines urines qui, sous l'influence d'une fermentation, produit de la cystine ». Cette idée resta ignorée de ceux qui suivirent.

En 1899, MOREIGNE, précise que le foie doit être le principal lieu de formation de la cystine.

En 1911, DESMOULIÈRES fait une étude chimique de la cystine dans sa thèse. Au même moment, LAMY fait également dans sa thèse, une étude détaillée de la cystinurie. Il en note particulièrement sa fréquence : 1 cas sur 176 lithiases.

En 1912, LINK, note 146 cas de cystinurie.

Progressivement, une attention plus soigneuse étant orientée dans ce sens, des cas plus nombreux sont découverts.

En 1925, SEEGER et KEARNS relatent 181 cas, dont 124 compliqués de lithiase.

LEWIS, de 1921 à 1932, note 71 cas, avec quelques exceptions, sans calculs. HENLINE, en 1930, en rapporte 3 cas avec calculs. NAKANO, au Japon, n'en cite cependant que 7 cas sur 600 de lithiase.

SULLIVAN, en 1927, indique un nouveau procédé de dosage de la cystine, plus minutieux que celui de FOLIN-LOONEY.

En 1929, M. le Professeur THÉVENOT, trouve un cas de lithiase cystineuse; il fait une première intervention et la réitère chez le même malade en 1934.

Pendant toutes ces dernières années, une étude très poussée en vue d'établir la pathogénie de l'affection

est entreprise. Le trouble du métabolisme des protéines est définitivement mis en cause, en même temps que l'insuffisance hépatique est précisée. Suivant l'idée émise par DELÉPINE, en 1890, ROBSON, puis BRAND, MEYER, HARRIS et BILDON, s'efforcent d'établir le mécanisme de production de la cystine.

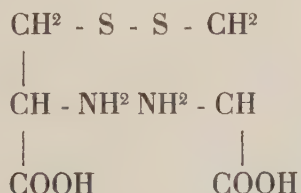
CHAPITRE II

LA CYSTINE

1. — Nature

La cystine est un composé organique complexe, qui appartient au groupe des amino-acides. Il est le seul qui contient du soufre, dont la quantité a été évaluée à 25 %.

Sa formule :



met en évidence le fait qu'elle est une substance azotée et sulfurée dont la composition est très rapprochée de la molécule albuminoïde.

Desmoulières, dans sa thèse, en 1911, décrivait l'existence d'une cystine. Depuis lors, dans des travaux relativement récents, R.-A. Gortner et W. Hoffman ont montré qu'il y avait en réalité deux sortes de cystine :

— la l' cystine, qui n'est autre que celle dont parle Desmoulières, et que nous étudierons tout au long, parce qu'elle est présente sous cette forme dans l'économie ;

— la i' cystine. Cette dernière se distinguerait de la précédente, en ce qu'elle cristallise en donnant des petits cristaux, blancs, petits, comme des aiguilles, alors que la l' cystine donne des cristaux hexagonaux. En second lieu, sa solubilité dans l'eau est plus grande, et enfin elle est complètement inactive optiquement.

Si on fait agir sur elle les réactifs chimiques ordinaires, elle se comporte de même manière, mais les dérivés présentent alors des propriétés physiques différentes et des cristaux à formes différentes.

2. — Propriétés physiques

Ces auteurs concluent donc que la i' cystine n'est pas une cystine racémique, mais qu'elle est plutôt une forme compensée intérieurement.

Elle apparaît comme une substance solide, blanche, inodore, insipide, cristallisant en tablettes hexagonales. Elle est lévogyre.

Ward, en 1923, démontra que la cystine est le seul amino-acide qui absorbe les rayons ultra-violet à un haut degré. Il suppose qu'elle est d'une importance physiologique dans la préservation du corps contre une exposition prolongée au soleil.

3. — Propriétés chimiques

C'est une substance presque insoluble dans l'eau et dans l'alcool.

La solubilité de la cystine est plus grande dans l'urine que dans l'eau. Blix a démontré que deux facteurs étaient importants pour augmenter cette solubilité dans l'urine :

d'une part, la présence de sels inorganiques variés, d'autre part, l'action de certains colloïdes urinaires qui préviennent ou retardent la cristallisation de la cystine.

Parmi les sels inorganiques, l'effet du chlorure de calcium était le plus marqué. La solubilité de la cystine dans une solution de Ca Cl^2 à 0,25, 0,50 et 1 N, à une température de 16°-18° était respectivement de 59, 67 et 151 % plus grande que dans l'eau.

Elle est par contre très soluble dans un acide minéral concentré, et encore beaucoup plus facilement dans les alcalins. R.-A. Gortner et W. Sinclair ont fait bouillir de la cystine avec des solutions d'alcalins variés, pendant des durées de temps variables. Ils ont conclu que :

a) la l' cystine et la i' cystine présentent le même taux de décomposition et la même étendue ;

b) la cystine bouillie avec une solution à 1 % de carbonate de soude, montre une molécule très décomposée, l'étendue de la décomposition augmentant avec le temps et atteignant 50 % dans les 24 heures ;

c) avec une solution d'hydroxyde de baryum à

6,5 %, il y a une déamination rapide et une perte de soufre de la molécule de cystine. Environ 50 % de la cystine est détruite à la première heure d'ébullition.

Par oxydation, elle est transformée en deux molécules d'acide cystinique.

Chauffée, elle brunit, et finalement brûle en donnant une odeur âcre, piquante, aliacée. La flamme est bleue.

4. — Propriétés biologiques

La cystine est un produit essentiel à la nutrition et à la croissance. Osborn et Mendel l'ont mis en évidence.

Ils nourrirent des rats avec une fève marine crue, privée de cystine. Il s'ensuivit une mauvaise nutrition, et ces animaux perdirent rapidement une partie de leur poids.

G. Cox, C. Smythe et C. Fishback, ont montré que la cystine avait une action pathogène sur le rein. A des jeunes rats, pesant 60 grammes, ils ont donné un régime renfermant 3 à 9 % de cystine libre. Ces jeunes rats présentèrent par suite une néphrose aiguë.

Lignac constate la même ressemblance entre les lésions trouvées dans les reins de souris blanches, après injection intra-musculaire de cystine et les lésions trouvées dans les reins de trois enfants, atteints de cystinurie. Chez six souris, il y a une néphrite, et chez la septième, une pyélo-néphrite avec tendance à formation de calculs.

Curtis et Newburgh, dans une étude sur l'action toxique de la cystine sur le rein, concluent que la nécrose des tubes rénaux était en rapport avec l'élévation du taux de la cystine donnée aux rats. Comme la quantité était augmentée, il y avait obstacle à la croissance ; une augmentation encore plus grande agissait comme un poison violent et la mort survenait en quelques jours ou semaines, avec production d'une nécrose hémorragique diffuse du parenchyme rénal.

Cox et Hudson, à la suite d'essais sur la nourriture d'animaux, prétendent que la sensibilisation des jeunes rats pour la cystine est probablement héréditaire et que la néphrite cystineuse peut être prévenue chez les tous jeunes rats par l'adjonction dans le régime d'une levure concentrée de vitamine B d'Osborne et Wakeman.

5. — Situation de la cystine

La cystine se trouve en petite quantité dans l'urine. Chez l'homme, on en trouve 0 gr. 20 à 0 gr. 28 par litre. Le rapport, dans ce dernier cas :

$$\begin{array}{rcl} \text{S. de cystine} & & \\ \hline & = & 11,6 \% \\ \text{S. des sulfates} & & \\ \\ \text{S. de cystine} & & \\ \text{et } \hline & = & 8,2 \% \\ \text{S. total} & & \end{array}$$

Elle se trouve avec un gros pourcentage dans la kératine et les substances qui en enferment : cheveux, cornes, ongles, écailles. Cette quantité de cystine peut subir des variations. C'est ainsi que Sullivan et Hess ont montré que chez les arthritiques infectieux la cystine diminue dans les ongles ; de 11 à 13 % chez les individus normaux, elle passe à 7 % chez les sujets malades.

Wilson et Lewis ont mis en évidence sa teneur dans différents tissus en se servant de la méthode de Folin et Looney. Ils ont trouvé :

Cheveux (homme)	15.6 à 21.2 %
Laine (mouton)	8 à 10.9 %
Plumes	7.5 à 12.2 %
Poil de lapin.....	11.9 à 14 %
Ecaille de tortue.....	6.4 à 8.1 %
Poil du rat.....	14.1 %
Poil du chat.....	13.1 %
Poil du chien.....	19 %

Elle se trouve dans les protéines de beaucoup de nos aliments et existe en grosse quantité dans les œufs, la viande, les noix, les fèves, le pain de blé. Par contre, le fromage, la gélatine, les graines, les pois et les lentilles en renferment beaucoup moins. Par rapport aux autres viandes, le poisson en renferme moins.

Hunter et Eagles soutiennent qu'on ne doit pas nier la présence de la cystine dans les tissus normaux sains, bien que la quantité soit minime. Ces auteurs ont été amenés à découvrir la cystine dans le foie d'un porc sain, à cause d'un extraordinaire pouvoir rotatoire, qu'ils attribuèrent au glutathion et à la cystine.

Ils ont séparé ces deux substances par les trois procédés suivants :

B. naphtoquinone, 4 :

sodium sulfonate à 0.5 % en solution aqueuse.

sodium sulfite à 20 %

sodium cyanide à 5 %

Ils ont trouvé que le premier foie renfermait :

24.1 % de cystine,

75.9 % de glutathion,

et dans le second cas :

44 % de cystine,

56 % de glutathion.

Se plaçant sur le terrain psychologique, ils estiment que cette cystine est la source de la taurine, qui donne elle-même l'acide taurocholique. Suivant une idée générale, en supposant la présence d'une réserve de cystine, l'acide cholique serait le facteur limite dans la formation de l'acide taurocholique.

6. — Dosage de la cystine

Différents procédés ont été employés pour doser la cystine dans l'urine. Etant donné leur nombre et surtout le mécanisme compliqué de leur emploi, nous ne les rapporterons pas ici. Pour mémoire, nous citerons la méthode gravimétrique de Gaskell, la méthode polarimétrique de Magnus Lévy, et surtout la méthode colorimétrique de Looney.

Cette dernière méthode, bien que simple et rapide,

a été beaucoup critiquée, surtout ces dernières années, parce que non spécifique. Okuda prétend que les autres substances présentes dans l'urine, autres que la cystine, peuvent donner une augmentation d'intensité de la couleur, même s'il y a peu d'acide urique.

Cristol et Benoît, dans leurs recherches, ont montré qu'elle était sujette à de nombreuses causes d'erreur et que les résultats obtenus par les Américains étaient invraisemblables, la cystine pour eux représentant la totalité du soufre neutre.

Hunter et Eagles, trouvant le peu de précision que donne l'usage du carbonate de soude employé par Looney, proposent une nouvelle méthode :

A 1 mg. de cystine ajouté à 1 cc. d'eau, on ajoute 1 cc. d'hydroxyde de soude, puis 20 mg. de sulfate de lithium et enfin 20 mg. de sulfite de soude fraîchement préparée. On attend une minute, puis on ajoute de l'acide phosphotungstique, suivant le réactif de Folin et Tribble, puis on attend 5 minutes et on ajoute 20 cc. d'eau. L'apparition de la couleur bleue survient en cinq minutes.

En outre, Hunter et Eagles ont montré que la réaction de Looney était positive avec le glutathion.

Du Vigneaud l'a trouvé également positive avec l'insuline, Rimington, avec une solution de laine dans HCl, Sullivan avec l'ergothionine et d'autres composés. Quelques-uns de ces composés donnent toutefois moins de couleur que les quantités équivalentes de cystine.

Sullivan, en 1927, mit au point une nouvelle méthode, qui apporta plus de précision dans le dosage.

Brand, Meyer, Harris et Biloon la modifièrent quelque peu dans des détails, et c'est à eux que nous empruntons l'exposé.

Dans *un premier temps*, à 5 cc. d'urine cystineuse on ajoute 2 cc. de solution de NaCN à 5 %, et on attend 10 minutes.

Dans *un deuxième temps*, on ajoute 1 cc. de la solution 1 - 2 naphtoquinone - 4 - sodium sulfonate à 5 %, en mélange et on ajoute immédiatement 10 cc. de $\text{Na}^2 \text{SO}^3 \cdot 7\text{H}^{20}$ à 10 % dans 0.5 de NaOH, on mélange en renversant, puis on attend 30 minutes à 1 heure, bien bouché et de préférence au noir.

Dans *un troisième temps*, on ajoute 1 cc. de $\text{Na}^2 \text{SO}^4$ à 2 % dans 0.5 de NaOH, on mélange, puis on dilue jusqu'au signe avec 0.5 de NaOH, on renverse 2 fois et on lit immédiatement.

Toutes les solutions employées, sauf la solution de NaCN devront être fraîchement préparées.

Le résultat positif se traduit par un précipité blanc floconneux qui survient au deuxième temps et une couleur rouge au troisième temps.

Nous verrons, par la suite, tout l'intérêt que cette réaction présente, dans l'étude de la pathogénie de l'affection. Nous l'envisagerons en détails à ce chapitre.

Enfin, un test important de cystinurie est donné par la réaction « Cyanide nitroprusside ». A 3 cc.-5 cc. d'urine, on ajoute 2 cc. de NaCN à 5 %. On attend 5 à 10 minutes. Puis on ajoute quelques gouttes de la solution de nitroprusside de soude. Les urines normales donnent seulement une faible couleur, tandis que

les urines cystineuses donnent une couleur *magenta* d'une valeur diagnostic.

Brand, Meyer, Harris et Biloon prétendent que dans le cas de coliques rénales, le test, s'il est positif, serait stable et caractéristique du groupe SH.

CHAPITRE III

CYSTINURIE ET LITHIASÉ CYSTINEUSE

1. — Etiologie

La cystine peut donc, par un mécanisme que nous essaierons d'établir, dans le chapitre de la pathogénie, apparaître en plus grande quantité dans l'urine et créer ce nouvel état qu'est la cystinurie.

Elle peut être transitoire, comme l'on mis en évidence Simon et Lewis, mais dans la majorité des cas, elle est permanente. Warburg cite un cas de cystinurie temporaire, chez un malade qui avait une cystite hémorragique.

Stadhagen et Brieger croient que la coïncidence de la cystinurie et de la constipation favorisent l'hypothèse de l'infection, comme origine de cette affection. Wasserthal partage cet avis, ayant relevé une association fréquente du rhumatisme articulaire aigu.

Ebstein traite un syphilitique au mercure et voit disparaître la cystinurie.

Beer note un cas de cystinurie calculeuse coïncidant avec une bacillémie du côlon.

Abderhalden prétend qu'il y a dans l'histoire qu'il publie de la tuberculose et une maladie gastro-intestinale du côté paternel dans la famille.

Mais Moreigne estime que cette théorie infectieuse n'est pas compatible avec la longue durée de la cystinurie.

Monceaux prétend avoir isolé la cystine dans plus de 40 % des urines des tuberculeux examinés, chez des malades à toutes les périodes de l'infection ; sa présence n'était d'ailleurs pas plus fréquente chez les grands malades, que dans les cas les moins avancés. Il écrit à ce sujet : « Bien que nous n'ayons jamais rencontré la cystine à l'état cristallisé dans les sédiments urinaires des tuberculeux, on peut tout de même parler de cystinurie chez ces malades, lorsqu'il est possible d'extraire aussi facilement la cystine de leurs urines, et quand le soufre neutre atteint 25 % du soufre total ». A l'exemple de Moreigne, il l'attribue à un ralentissement de la nutrition. Il conclut en disant que « la constatation de la cystinurie chez les tuberculeux a une grande importance dans l'étude des troubles nutritifs de ces malades ».

Lewis et O'Connor n'ont jamais trouvé de cystine dans l'urine de tuberculeux, bien que leurs expériences aient porté sur un grand nombre de sujets.

Dans l'observation de la malade de M. Thévenot, on note de l'arthritisme.

Mais, si le diagnostic étiologique est très discutable,

il semble, au contraire, que cette affection obéisse à des causes nettement définies.

Nous éliminerons les causes locales, le climat, car des cas de cystinurie ont été publiés dans toutes les régions, sans aucune particularité marquée, et nous envisagerons les causes individuelles : sexe, âge, qui semblent jouer un rôle important.

Sexe : L'affection se rencontre beaucoup plus fréquemment chez l'homme. Kretschmer, dans sa statistique, cite 65 hommes et 27 femmes ; dans 14 cas, on ignorait le sexe des malades. D'après ces chiffres, la proportion serait de 70 %.

Âge : Dans sa statistique, Kretschmer rapporte le tableau suivant :

1 à 10 ans.....	15 cas
11 à 20 ans.....	9 —
21 à 30 ans.....	19 —
31 à 40 ans.....	15 —
41 à 50 ans.....	9 —
51 à 60 ans.....	4 —
61 à 70 ans.....	0 —
71 à 80 ans.....	1 —

Manby rapporte un cas où le malade avait éliminé un petit calcul de cystine, d'aspect visqueux, à l'âge de 1 an.

Thompson cite l'observation d'un malade âgé de 81 ans.

On peut donc dire que 75 % des cas surviennent avant 40 ans et conclure que c'est une maladie du jeune.

Hérédité de la Cystinurie.

En parcourant les observations qui ont trait à cette affection, nous sommes frappés de voir que si un infime petit nombre d'auteurs en font une maladie acquise, un plus grand nombre la considère comme une maladie congénitale, et la majorité attire l'attention sur son allure héréditaire.

Une des caractéristiques de la cystinurie est sa tendance, en effet, à se perpétuer dans les familles, et depuis sa découverte par Wollaston, de nombreux auteurs, tels que : Neemann, Marcet, Civiale, Toel, Lenoir, J. Cohn, Strasser, Teall, Pfeiffer, Lichtenstein, Harnier, Winternitz, Southam, ont insisté sur ce fait.

Un cas de cystinurie familiale soigneusement étudié et souvent cité, est celui d'Abderhalden.

Kaufman, à l'autopsie d'un petit garçon de 21 mois $1/2$, mort d'inanition, trouva tous les organes infiltrés de nombreux points blancs. Une section de la rate montra que les petits dépôts étaient de la cystine. Deux autres enfants de la famille, morts dans les mêmes conditions, une fille de 9 mois $1/2$ et un garçon de 17 mois présentèrent la même affection. Deux garçons sont encore vivants et ont de la cystinurie. Les urines du père en contiennent, mais non celles de la mère.

Lamy, dans sa thèse, en 1911, rapporte trois observations.

Kretschmer cite à ce sujet deux observations que nous avons cru intéressant de rapporter. Il précise qu'on n'a pas pu recueillir l'urine du père. Celle de la

mère fut négative. On découvrit des cristaux de cystine dans l'urine des sœurs, dans celle du dernier garçon, on mit en évidence du soufre, mais pas de cristaux. Donc, sur 6 membres de la famille, 2 avaient des calculs, 2 des cristaux, 1 du soufre et 1 était normal.

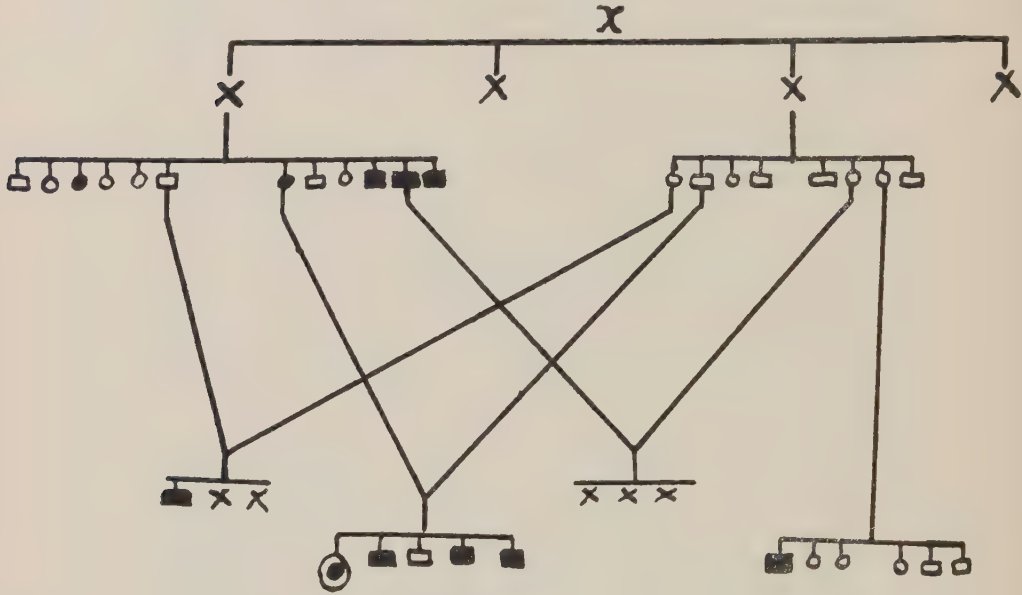
Thin cite l'observation d'une famille où l'aîné de deux demi-frères, qui souffrait de dyspepsie, et sa femme de la goutte, eut 12 enfants. Sept d'entre eux étaient cystinuriques et présentaient des calculs. Le plus jeune frère eut 10 enfants, dont 9 cystinuriques. Trois des enfants épousèrent des cousins de la première famille, quelques-uns de leurs enfants présentèrent des calculs de cystine.

Crowell a opéré une malade dans les antécédents héréditaires de laquelle on trouve un grand-père paternel qui a eu des coliques néphrétiques, un oncle paternel qui est mort d'infection rénale et une sœur qui a eu une néphrectomie droite pour lithiasé et qui présente actuellement deux calculs à gauche.

Harris rapporte l'histoire d'une famille, dans laquelle le père, la mère et deux filles ne présentent rien d'anormal ; deux frères ont de l'oxaliurie, un autre a de la cystinurie et de l'oxaliurie, un autre, enfin, a de la cystinurie, mais sans symptômes urinaires.

Robson a fouillé aussi loin qu'il était possible de le faire l'arbre généalogique de sa malade, afin de mettre en évidence, très nettement, l'aspect héréditaire du trouble. Il existe des lacunes que l'auteur n'a pu combler, par impossibilité de trouver les documents,

néanmoins, nous avons jugé bon de le rapporter ici, parce que les rapports de ce genre sont peu nombreux dans la littérature.



-   Hommes et femmes normaux.
-   Hommes et femmes cystinuriques.
-  Sujet de l'observation.
-  Sujets sur lesquels aucune recherche n'a pu être faite.

Il semble donc bien, d'après ces faits, que l'aspect héréditaire de l'affection s'impose à un observateur attentif, et dès lors, on peut voir toute l'importance que prend la question, envisagée sous cet angle, et le problème familial qu'elle crée pour le clinicien, lorsqu'il se trouve en présence d'un cas de cystinurie.

PRÉSENCE DE CYSTINE HORS DU TRAJET URINAIRE

On a relaté l'existence de cystine hors de l'urine et on a trouvé des dépôts de cette substance dans divers endroits du corps.

Müller en a trouvé dans le sang. Un point spécial à ce cas était l'existence d'un urticaire opiniâtre qui dura de décembre à février. Pendant ce temps, le malade avait des poussées modérées de coliques avec expulsion de petites concrétions cystineuses ; on trouva dans le sang un cristal de cystine. On lui attribua la cause probable de l'urticaire.

Sherer en découvrit dans le foie d'un ivrogne mort de typhoïde.

Umber et Bürger citent un cas rare intéressant où la cystine fut déposée dans le muscle pectoral droit. Le malade avait eu une colique néphrétique gauche avec pus et sang dans l'urine. Puis il y eut une disparition progressive du sang, du pus et de la douleur, en même temps que survenaient la fièvre et une infiltration de la région pectorale droite. Dans l'urine on trouva des granulations de cystine. Sans doute, la colique néphrétique avec infection secondaire était due à l'irritation provoquée par les concrétions de cystine ; quant à l'infiltration de la région pectorale, elle était due à la diathèse cystineuse. Lorsqu'on lui donnait à manger de la cystine, il y avait une exacerbation aiguë dans l'infiltration avec élévation de température. Le 21 juin, le malade partait. Il revint le 25 octobre. On incisa alors un abcès sous-pectoral. Les concrétions de cystine réapparurent dans l'urine, après une absence

prolongée. A la guérison de l'abcès, elles disparurent de nouveau.

On peut citer encore le cas de Kaufman, rapporté par Abderhalden, où des dépôts de cystine furent trouvés dans tous les organes, y compris la rate, où ils furent spécialement mis en évidence.

Autant d'exemples qui, pour ne pas être fréquents, prouvent néanmoins que la cystine peut se trouver en dehors du trajet urinaire et provoquer des troubles relativement importants.

2. — Formation des calculs

Si certains individus présentent de la cystine dans l'urine pendant plusieurs années, et même toute leur vie, et c'est une raison pour laquelle il y a sans aucun doute beaucoup de cystinuriques méconnus, seulement à l'état de solution, d'autres, par contre, font des calculs et certains même des récidives nombreuses.

Pourquoi cela se produit-il ainsi, alors que chez certains, la quantité de cystine est minime ?

Kolischer, estimant qu'on ne peut pas faire intervenir dans le cas de la cystine la théorie de l'agglomération de la substance sur une charpente, croit qu'il peut être dû à un changement brusque dans la concentration de l'urine.

G. Ewell, citant Thomson Walker, soutient que la simple présence de cristaux de cystine dans l'urine ne suffit pas pour produire les calculs ; une substance ciment ou un colloïde insoluble, dérivé du fibrino-

gène ou de la fibrine, est nécessaire pour réunir les particules entre elles. Cette formation toutefois est inconnue. On pense qu'ils seraient provoqués par une réaction inflammatoire, due aux cristaux eux-mêmes, ou à des bactéries passant à travers le rein, en grand nombre.

Ces dernières années, on a beaucoup parlé de la stase urinaire et du rôle de l'infection. C'est entre autre, l'opinion de Thomas, qui pratiqua chez un de ses malades une néphrectomie gauche pour de multiples calculs de cystine. A l'opération il trouva une obstruction uretéro-pelviennne résultant d'une cicatrice des tissus, des adhérences et une artère rénale anormale. La malade de M. Thévenot eut, en 1930, entre ses deux opérations, une poussée d'infection urinaire à colibacilles. Or, ne pourrait-on pas aussi bien supposer le contraire, c'est-à-dire que le calcul ait été à l'origine de l'infection et de la stase, ce qui se vérifie couramment dans l'hydronéphrose, où on trouve fréquemment que le calcul a bloqué l'orifice de l'uretère et provoqué la lésion obstructive, plutôt qu'il n'a résulté d'elle ?

Mais ne préexisterait-il pas à tout cela une infection locale urinaire, créée par une bactérie streptococcique inconnue et sans manifestation symptomatique ? Un travail intéressant, concernant la localisation bactérienne et son rapport avec le calcul urinaire a été fait récemment par Rosenow et Meissner. Ces auteurs infectèrent les dents de six chiens avec du streptococcique retiré de l'urine de malade calculeux. Chez cinq chiens qui vécurent, des calculs urinaires se dévelop-

pèrent. Aucun autre streptocoque ne donna des calculs.

Nous connaissons, en outre, la fréquence de la lithiase cystineuse vésicale. Or, Hager et T. Magath ont isolé le « *Proteus Ammoniaë* » dans cinq cas de lithiase vésicale. Par ailleurs, ils les produisirent expérimentalement dans la vessie, avec le *Proteus ammoniaë*, sous des conditions favorables. Il est possible que la déficience en vitamine A soit favorable à l'implantation du *Proteus ammoniaë*.

Harris croit que l'insolubilité de la cystine contribue à la formation du calcul.

Enfin, à la suite d'expériences récentes, Brand, Meyer, Harris et Biloon pensent que l'instabilité du complexe cystine serait un facteur important dans la formation du calcul.

ASPECT DU CALCUL. — Normalement, le calcul de cystine est constitué par une agglomération de petits cristaux demi-transparentes ; il a une forme arrondie ou ovoïde, lisse, quelquefois grenue. Il est de couleur jaunâtre et de consistance molle, très friable. Il peut cependant affecter des formes nombreuses et présenter des couleurs variables.

S'il est constitué par de la cystine pure, il est formé par un agglomérat de pierres, jaune miel, et semblables à de la cire ; telle est la description qu'en donne G. Ewell.

Harris en a trouvé un brun-jaunâtre, en forme d'entonnoir, friable.

Celui qu'a extrait M. Thévenot avait une forme

ovoïde, il était jaune et avait un aspect irrégulier et cristallin, tout en étant de cystine pure, il n'était cependant pas friable ; quant à celui qui vient d'être extrait, il est de couleur brun clair et présente une cassure cristalline.

SIÈGE DES CALCULS. — D'après les observations que nous avons pu parcourir, nous avons pu constater qu'ils se trouvaient indifféremment dans les reins, l'uretère et la vessie. Toutefois, sur l'ensemble des cas rapportés, la vessie est le siège d'un ou plusieurs calculs dans 41 cas, ce qui la place comme lieu de prédilection du calcul.

Dans le cas de M. Thévenot, les calculs se trouvèrent les deux fois dans le rein. Il en est de même dans les observations de Crowell, de Pollak.

Tennant, chez sa malade, en trouve 12 dans l'uretère.

NOMBRE, VOLUME, POIDS. — D'après une statistique, on aurait trouvé 39 cas où il y aurait eu 1 calcul, dans 38 cas il y en aurait eu plusieurs. Rosenstein aurait extrait 45 calculs chez le même sujet. Tennant en trouve 12 dans l'uretère, l'ensemble fait 14 grammes, il en extrait un du rein gauche qui pèse 9 grammes, et deux du rein droit.

Le premier calcul avait 2 cm. $1/2$ de long sur 1 cm. de large ; le deuxième était gros comme une lentille ; le dernier extrait avait également 2 cm. $1/2$.

Dans l'ensemble, le volume varie de la grosseur d'une lentille à celle d'une noisette, très souvent, ils

sont multiples et surtout bilatéraux, comme dans l'observation de M. Thévenot ; Bennett, Lint avaient déjà attiré l'attention sur ce fait. Cette bilatéralité ne témoignerait-elle pas d'une altération profonde de l'organisme ?

Berg a trouvé un calcul vésical pesant 55 grammes.

3. — Symptomatologie

La cystinurie n'étant caractérisée que par la présence de cystine dissoute dans l'urine, il n'en ressortira à ce moment-là aucun signe capable de la mettre en évidence. Parfois, l'urine peut cependant être trouble et présenter une odeur spéciale. Dans un cas récent, rapporté par Macalpine, l'urine, laissée reposée émettait une odeur atroce, apparemment due à la libération de soufre et d' H^2S , par décomposition bactérienne de la cystine.

Parfois, on peut mettre en évidence, dans l'urine, des dépôts de paillettes nacrées.

Mais, très souvent, l'urine reste claire, ne présente pas d'odeur, et ne renferme pas de paillettes.

Si, par ailleurs, l'affection vient à se compliquer de lithiase, nous aurons alors les symptômes normaux de la lithiase urinaire. Toutefois, comme les calculs peuvent occuper des positions différentes, et ceci même simultanément et chez le même individu, nous aurons les symptômes, variables suivant le siège, de lithiase rénale, urétérale et vésicale.

Pour mémoire, nous les rappellerons rapidement ici, puisqu'ils ne présentent pas un intérêt d'un caractère spécial à l'affection.

LITHIASÉ RÉNALE ET URÉTÉRALE. — Elle se traduit par la douleur, variable dans le temps et en intensité ; prédominante dans la région rénale, elle s'irradie dans le membre inférieur.

Souvent, l'hématurie peut être le seul signe, comme c'est le cas dans l'observation de M. Thévenot ; elle est favorisée par des mouvements violents.

À côté de ces signes cardinaux, nous rappellerons les troubles de la miction : pollakiurie, dysurie, ténesme.

Un cathétérisme urétéral, afin d'établir le pouvoir de chaque rein et une cystoscopie, pour préciser le siège du calcul, seront pratiqués.

LITHIASÉ VÉSICALE. — L'hématurie est le symptôme signal, et est favorisée par l'effort.

Elle s'accompagne et est même souvent précédée d'une sensation pénible de lourdeur au périnée.

On note enfin de la pollakiurie, de la rétention ou de l'incontinence d'urine.

Une cystoscopie permettra de voir le calcul et d'apprécier sa forme, sa couleur, et parfois sa consistance. C'est ainsi que le calcul de cystine apparaîtra mamelonné, cristallin, semi-transparent, jaune, dans les cas habituels.

4. — Diagnostic

Il repose sur l'identification de la cystine dans l'urine. Elle peut être grandement facilitée par l'aspect macroscopique. Tel est le cas de Macalpine que nous avons cité ; mais ceci est très rare. Le plus souvent, il se fait grâce à la présence de cristaux de cystine dans le sédiment, plaques à six faces, de taille variable, avec trois paires de faces parallèles. L'addition d'ammoniaque les dissout rapidement. Le cristal se reforme par évaporation ou par addition d'acide acétique.

Enfin, on peut voir parfois la cystine en solution.

Si à ces présentes s'ajoutent l'existence de symptômes ou une image radiographique de calculs, la lithiasse cystineuse doit être établie.

Cependant l'absence dans l'urine de cystine, ne doit pas laisser supposer que les calculs ne sont pas faits de cette substance, car elle peut disparaître temporairement dans l'urine. Beer cite le cas d'un de ces malades, où, au moment de l'extraction de quatre calculs, il n'y avait pas de cristaux de cystine dans l'urine.

Par ailleurs, une histoire de passage répété ou de retour de calculs rénaux nécessitant une intervention chirurgicale peut être suggestive de calculs de cystine.

Alsburg et Folin assurent, à l'exemple de beaucoup d'auteurs, qu'une urine sanglante associée à une douleur rénale peut prouver une cystinurie, même sans la présence d'une ombre dans la région rénale. En outre, beaucoup de cas de coliques néphrétiques et de dou-

leurs dorsales peuvent très bien être produites par la présence de cristaux de cystine.

Une question importante se pose au sujet du diagnostic de la lithiase cystineuse. Peut-on établir par la radiographie, l'existence d'une lithiase cystineuse ?

Certains cliniciens prétendent qu'ils sont complètement invisibles, d'autres sont moins affirmatifs, et leur accordent une transparence relative ; certains, enfin, prétendent qu'ils n'ont obtenu que des images positives, très nettes.

Pour Rafin, nous savons que théoriquement la cystine ne doit pas arrêter les rayons X. Si les calculs de cystine sont visibles, c'est que jusqu'à présent le type idéal de calcul de cystine chimiquement pur n'a pas encore été trouvé.

C'est également l'avis de Young, qui dit que les calculs de cystine sont peu ou pas opaques aux rayons X.

Seeger et Kearns admettent que la découverte des calculs est simple, s'ils sont impurs, mais qu'il y a plus de difficultés à les mettre en évidence s'ils sont de pure cystine, à cause de leur basse densité.

R. Lozano, Y.-E. Pastor souscrivent à cette théorie, rangeant les calculs de cystine, à côté de ceux de xanthine et d'acide urique G. Ewell, les classe également dans cette même catégorie.

Hicks répond également par la négative, Gottstein soutient que les calculs de cystine ne donnent pas d'images radiographiques à cause de leur poids atomique.

Graves a voulu montrer qu'ils n'étaient pas opaques aux rayons X. Pour cela, il donna des capsules de cys-

tine pure alternée avec des capsules de bismuth, et, il trouva que celles de cystine ne donnaient pas d'ombre.

Ceci est tout à fait différent des calculs réels, et comme le fait remarquer Arcelin « l'opacité d'un calcul est déterminée par l'épaisseur et la structure aussi bien que par la composition... » Avec Bécclère, d'ailleurs, il pense qu'ils donnent une ombre à la radiographie.

Ceci est l'avis de beaucoup d'auteurs.

Harris a vu aux rayons X, un calcul qui a été reconnu comme étant chimiquement pur. Il rapporte le cas de Morriss Henry qui les a également découverts de cette façon. Il en est de même pour Wolf, Kienlock et Neuman.

Mueller obtint des images positives pour chacun de ses examens.

Chez la malade de M. Thévenot, le premier calcul, le plus volumineux, et composé de cystine pure, avait été décelé par les rayons X ; le dernier l'est également.

Kretschmer est d'avis que les résultats radiographiques sont dans l'ensemble, positifs. Pour lui-même, et il spécifie qu'il s'agissait bien de calculs de cystine pure, prouvée chimiquement, ses recherches furent concluantes.

Il rapporte en outre les cas de Link, Rumpel, Berg, Frankenthal et Lichtenstein qui n'obtinrent que des résultats positifs.

Tennant fit pratiquer une série de films des reins et des uretères, chez sa malade, et obtint l'image d'un calcul dans le rein gauche et de deux dans le rein droit.

Crowell a obtenu, dans un premier examen, chez sa malade, deux petits calculs et un grand dans le rein

gauche, puis un dans le rein droit. Par la suite, par le même procédé, il mit en évidence un gros calcul à droite et trois plus petits à gauche. Il a en outre contrôlé radiographiquement leur disparition.

Pollak a toujours obtenu une image radiographique très nette, même avec les plus petits calculs.

Thomas, obtint des ombres d'intensité différente, avec des calculs de cystite excessivement pure.

Beyer est très affirmatif : « Nos essais sont démonstratifs, les calculs de cystite ont une opacité égale à celle des calculs oxaliques. »

Il apparaît donc, malgré ces avis contraires, que la radiographie donne dans beaucoup de cas, même s'il s'agit de cystine pure, des résultats positifs.

Cependant le diagnostic demeure délicat, la plupart du temps, et il ne pourra être effectivement fait, dans la majorité des cas, qu'après l'extraction du calcul, et par suite, après qu'on l'aura eu soumis à une analyse chimique.

5. — Pronostic

Il peut être considéré comme bon par rapport à la vie, mais non par rapport à la guérison.

Si nous envisageons le cas de cystinurie simple, non compliquée de lithiase, nous constatons, que sous l'influence d'un traitement bien mené et constamment appliqué, elle disparaît. Mais si on arrête ce traitement, elle se reproduit presque sur le champ, sans toutefois

exposer à des accidents graves, mis à part l'apparition de calculs.

Si nous considérons maintenant le cas de lithiase cystineuse, nous pouvons dire qu'il demeure, dans ce cas, celui de toute lithiase. Il reste subordonné à une intervention précoce, qui mettra le malade à l'abri des complications de l'infection, en même temps qu'un traitement médical et hygiénique approprié sera mis en pratique.

Il faut bien savoir que la cystinurie est une affection, la plupart du temps, permanente, avec parfois des rémissions passagères. Par conséquent, s'il s'agit de cystinurie simple, le traitement devra être continu ; s'il s'agit de lithiase, l'intervention devra être essentiellement conservatrice dans la mesure du possible, à cause des récives qui se produisent chez l'individu qui a fait une lithiase et de la bilatéralité fréquente des calculs.

CHAPITRE IV

PATHOGÉNIE

Certains auteurs ont insisté sur le fait que la formation de la cystine était justiciable d'un mauvais fonctionnement d'organes. Külz en fit une question de suc pancréatique, Baumann, Udransky, la rapportèrent à une origine intestinale et microbienne, mais le plus grand nombre reconnut l'origine hépatique. Moreigne, en 1899, conclut que la cystinurie était un état dû à un ralentissement dans la nutrition, causé par un arrêt partiel dans l'oxydation et que le foie jouait un rôle essentiel dans ce trouble.

Garrod pensait également que la cystinurie devait être classée comme un arrêt dans la nutrition, plutôt que comme une perversion du métabolisme.

Mais, par la suite, à cette notion de trouble dû à un organe, succéda celle de trouble du métabolisme des amino-acides, groupe auquel appartient la cystine. Deux écoles furent alors en présence : l'une, avec Folin, prétendait qu'il y avait un seul type de dérangement, capable cependant de présenter des gravités variables ; l'autre, avec Neuberg, considérait qu'il y en

avait trois sortes, et tandis que la cystine, en quantité augmentée dans l'urine est la caractéristique des trois, elle peut être accompagnée dans beaucoup de cas par la tyrosine et la leucine, et dans d'autres par la putrescine et la cadavérine. Van Amstel s'autorisait de cette opinion, pour expliquer son cas de cystinurie avec alkaptonurie. Toutefois, beaucoup d'auteurs furent loin de souscrire à une telle hypothèse, parce qu'ils trouvaient la plupart du temps, la cystine seule, et ils conclurent que son excrétion n'est pas un simple indice d'un trouble général dans le métabolisme des amino-acides, mais qu'elle est une entité déterminée à la cystine.

Von Bergman relança le rôle du foie dans cette production anormale de la cystine. Il montra qu'une nourriture d'acide cholique donnée au chien, augmente la quantité d'acide taurocholique dans la bile, jusqu'au moment où la réserve de renfort des matériaux qui constituent la taurine ait été épuisée. et que ces matériaux puissent être rétablis par l'absorption de cystine: alors la sécrétion d'acide taurocholique recommence. Mais d'un autre côté, une nourriture stricte de cystine n'augmente pas la quantité d'acide taurocholique. L'auteur suppose donc que la cystinurie est une maladie fonctionnelle du foie, dans lequel trop peu d'acide cholique est formé, de sorte qu'un peu de soufre est excrété dans la bile comme acide taurocholique.

Plus récemment, Hunter et Eagles, traduisant la pensée de Lewis, disent « qu'il semblerait que l'un des troubles dans la cystinurie consisterait dans l'incapacité qu'aurait le foie d'agir sur la cystine normalement en réserve chez lui. »

Ces auteurs, comme leurs devanciers, supposent donc que la cystine se trouve telle quelle dans le foie, et que c'est à son niveau que se produit le trouble essentiel. Il n'oxyderait pas par suite cette cystine, en quantité trop grande, la laisserait passer dans le sang, et les reins l'élimineraient sous cette forme à leur tour.

Mais W. Robson, dans un article fort intéressant, estime qu'il faut plutôt rapporter ce trouble à un processus digestif de l'organisme ou à la perméabilité de la paroi intestinale. Car, un point important subsiste: Comment un cystinurique peut-il oxyder la cystine libre, absorbée telle quelle, et l'éliminer comme sulfate inorganique, alors qu'un d'un autre côté il ne peut pas oxyder le même amino-acide, quand il résulte de la nourriture des protéines? Ce fait suggérerait, selon lui, que l'acide-amino, dans ce dernier cas, passe du trajet intestinal dans le système porte, non sous la forme isolée, comme il doit être normalement, mais « comme un peptide, qui comme tel, échappe aux procédés d'oxydation normale du foie. »

Ce peptide libérerait sa cystine au niveau des tissus et sous l'influence des enzymes intra-cellulaires. Alors, étant en quantité anormale dans le courant sanguin, le rein la laisserait passer. Ceci corroborerait les expériences de Blum, qui provoqua une cystinurie en introduisant de la cystine dans la circulation périphérique, alors qu'il ne se produisait rien lorsqu'il l'injecta dans la veine mésentérique.

Avec Robson, se posait donc la question de l'existence d'un complexe-cystine. Néanmoins, celui qui en

eut le premier l'idée fut Delépine, qui déjà en 1890 suggérait « qu'un composé existe dans certaines urines qui, sous l'influence d'une fermentation, produit de la cystine ».

Quelques temps après la publication de Robson, Brand, Meyer, Harris et Biloonn reprenaient cette notion de complexe-cystine et précisaient sa nature. Ils prétendent qu'il s'agit soit d'un peptide, soit d'une simple protéine, puisqu'il dérive du métabolisme des protéines, dont l'origine est, soit exogène, soit endogène. Cette supposition est appuyée par les valeurs élevées de l'acide-amino, et aussi par l'isolement d'autres acides-amino de l'urine cystineuse.

Ce complexe-cystine serait apparemment très instable puisqu'il subit une décomposition spontanée à la température de l'appartement. Cette instabilité serait, selon les auteurs, un facteur qui contribuerait à la formation si fréquente des calculs.

Puisqu'il s'agit d'un peptide ou d'une simple protéine, sa décomposition serait peut-être due dans l'urine, à l'action des protéases urinaires. La présence dans l'urine d'un certain nombre d'enzymes protéolytiques avec un pH optima différent, est, en effet, bien établi ; mais, on connaît peu leur nature et leur excrétion sous des conditions variées. Ainsi, l'effet observé avec une nourriture alcaline sur la cystinurie, qui apparemment augmente la stabilité du complexe-cystine, serait peut-être due à une interférence, soit de l'action, soit de l'excrétion d'enzymes urinaires.

Ces auteurs ajoutent qu'un tel effet, cependant, peut être seulement transitoire et dû à une adaptation de

l'organisme. Ils concluent donc à la suite de cela que les protéines peuvent être absorbées sous quelques formes complexes. Ils émettent par suite les hypothèses suivantes :

a) le complexe-cystine résulterait d'un composé se trouvant normalement dans les apports excessifs (par excès de formation ou suppression de destruction. ;

b) il y aurait formation d'un composé anormal pour lequel le rein est perméable ;

c) la perméabilité rénale serait augmentée pour un composé se trouvant normalement ;

d) il pourrait y avoir une combinaison de ces différents facteurs.

Mais, cette notion de complexe-cystine permet alors de donner une explication plausible à plusieurs faits dont on n'avait pu donner jusqu'alors une raison d'être satisfaisante.

Certains auteurs avaient remarqué que la précipitation dans l'urine cystineuse avait lieu très progressivement et que l'addition de petites quantités d'acide acétique hâtait et augmentait cette précipitation. S'auto-risant de cette remarque, Brand, Meyer, Harris et Billoon, l'expérimentèrent, à l'aide de la réaction de Sullivan. Ils s'adressèrent à des urines fraîchement prélevées, opérèrent d'une part sur des échantillons pris à intervalles variés, puis, après hydrolyse de l'acide. Le dosage s'est effectué sur le soufre neutre, afin d'avoir des valeurs maxima de la quantité de cystine. Ils constatèrent qu'il était de 42 % et 51 % du soufre total (Tableau I).

TABLEAU I
Répartition du soufre dans les spécimens frais d'urine

Spécimen	Age du spécimen	Date	Volume	PH.	Acide urique	S. total	Sulfates inorganiques	Sulfates éthers	Soufre neutre	Sulfates inorganiques	Ether sulfates	Soufre neutre	Soufre neutre calculé comme cystine.
		1929	cc.		mg.	mg.	mg.	mg.	mg.				mg.
Urine A.	3 heures	7 juin	200	6.4	72	148	74	11	63	50	7.4	42.5	236
Urine B.	3 heures	21 juin	340	7.8	95	189	80	12	97	42.3	6.4	51.3	364

Urine B. est plus alcaline, parce que le sujet a pris du bicarbonate de soude.

TABLEAU II
Effet de la durée de l'hydrolyse de l'acide sur le dosage de la cystine

	Age du spécimen d'urine	Quantité (mg.) de systine dans le spécimen (% de S. neutre)		
		1 heure au temps II	5 heures au temps II	24 heures au temps II
Urine A. ... (S. neutre = 236 mg. de cystine.)	3 heures.	101 (43)	124 (53)	172 (73)
	3 h. (hydrolysé avec Hcl).	185 (78)		
	8 h.	123 (53)	142 (62)	
	24 h.	157 (67)	165 (70)	
Urine B. (S. neutre = 364 mg. de cystine.)	3 h.	213 (59)	281 (77)	374 (103)
	3 h. (hydrolysé avec Hcl. Décoloré au char- coal).	244 (67)	230 (63)	
	7 h.	278 (76)		
	24 h.	334 (92)	329 (90)	380 (104)

N. B. — Il a été opéré sur la même quantité d'urine
que dans la table 2

TABLEAU III

Régime pauvre en cystine et en protéines : 30 g

Date	Urine cc.	Nitrogène			Chlo- rures	Phos- phates	Cystine		
		NH ³	Urée	Total			Aq.	Ppt	Total
		g	g	g	g	g	g	g	g
17	1.050	0.159	1.395	5.25	7.5	1.198	0.495	0.115	0.600
19	1.160	—	—	7.77	4.76	1.455	0.399	0.200	0.599
20	995	0.229	3.19	5.97	3.72	1.248	0.580	0.209	0.789
21	800	0.232	2.48	4.92	2.92	0.816	0.576	0.134	0.710
22	1.060	0.175	2.86	4.88	3.52	1.059	0.493	0.144	0.637
23	1.080	0.230	3.24	5.56	4.04	1.256	0.599	1.133	0.732
24	1.320	0.158	3.3	6.54	6.13	1.49	0.785	0.175	0.960
25	1.050	0.229	4.2	6.62	4.68	1.01	0.644	0.105	0.749
26	835	0.164	2.97	5.5	3.42	1.10	0.574	0.059	0.633

TABLEAU IV

Régime riche en protéines : 65-75 g.

28	1.150	0.245	4.26	7.02	6.77	1.44	0.573	0.114	0.687
29	1.740	0.254	5.85	9.13	11.2	2.3	1.296	—	1.296
30	1.310	0.183	5.11	7.73	7.26	1.66	1.04	0.088	1.128
1	1.420	0.168	4.68	7.95	8.6	1.68	1.19	0.143	1.333
2	1.630	—	—	9.78	11.92	2.1	1.157	0.141	1.298
3	700	0.147	3.01	4.52	4.50	1.03	0.544	0.189	0.733
4	1.625	0.205	6.5	9.75	11.9	1.82	1.38	0.182	1.562
5	990	0.111	3.47	4.85	5.12	0.971	0.724	—	0.724
6	1.395	0.165	6.55	8.44	8.22	1.91	1.18	—	1.18
7	1.165	0.792	3.49	6.11	7.07	1.14	0.65	—	0.65

Dans un deuxième essai, ils remarquèrent que la quantité de cystine augmentait avec l'augmentation du temps de l'échantillon. C'est ainsi qu'au bout de 24 heures, à la température de l'appartement, la quantité de cystine trouvée dans l'urine A était de 157 mg. et dans l'urine B, de 334 mg., alors qu'au bout de trois heures, ils ne trouvèrent que 101 mg. et 213 mg., soit une augmentation de 55 % dans les deux cas.

La quantité de cystine trouvée, après 24 heures, dans l'urine A était équivalente à 67 % du soufre neutre ; dans l'urine B à 92 %. Enfin, pour un même échantillon, le taux de la cystine varie avec le temps, puisque la quantité augmente, lorsque l'urine devient plus vieille (Tableau II).

Ainsi donc, l'existence d'un complexe-cystine qui libérerait progressivement la cystine deviendrait une explication séduisante. La découverte de cystine libre dans les urines fraîchement prélevées n'infirme pas d'ailleurs cette explication, parce que ce complexe-cystine peut fort bien se décomposer dans le trajet urinaire.

Un autre point important trouve ici une solution : c'est précisément le fait que la cystine absorbée comme telle est parfaitement oxydée, alors que prise sous la forme de protéines, elle ne l'est plus. En effet, avec un régime type, de tels malades excrètent journellement des quantités presque uniformes de soufre neutre. Une augmentation d'absorption de protéines est suivie d'une augmentation de soufre neutre et d'excrétion de cystine, et une diminution dans l'absorption de protéines est suivie par une diminution de soufre

neutre et de cystine. Nous devons ici, à Robson, des dosages précis qui confirment ce que nous venons de dire (Tableaux II et IV).

Lewis et Lough, à la suite de leurs expériences, pensent que la cystine a plutôt une origine endogène, mais qu'un régime riche en protéines, stimule le métabolisme avec production de cystine, plutôt qu'un manque d'oxydation de la cystine exogène présente dans un régime riche en protéines ; ils parlent alors « d'une action dynamique spécifique des protéines qui stimuleraient un processus métabolique endogène inconnu qui anormalement chez le cystinurique, résulte dans l'excrétion d'une quantité considérable de cystine, inoxydée, jouant un rôle dans le corps ».

Alsburg et Folin, Wolf et Shaffer, ont, par contre, émis le même avis que Robson.

Un troisième point paraît trouver une explication plausible : c'est l'action du bicarbonate de soude sur la cystine.

Klemperer et Jacoby ont bien observé que les cristaux de cystine disparaissaient de l'urine, ainsi que la cystine, sous l'effet de l'absorption du bicarbonate de soude.

Smillie confirme ces données. Cependant, il met en relief ce fait négligé par les auteurs précédents, que le soufre neutre demeure intact, d'où il conclut que l'excrétion de cystine reste entière.

Il faut donc supposer que le bicarbonate de soude crée à son tour un trouble dans la distribution du soufre neutre, dû à la diminution de la cystine. C'est précisément ce qu'ont montré Looney, Berglund et

Graves. Ces auteurs ont établi que bien qu'il y ait une chute dans l'excrétion du nitrogène total et des sulfates, l'excrétion du soufre neutre demeure constante pendant l'absorption du bicarbonate de soude et que les cristaux de la cystine elle-même disparaissent de l'urine. Le taux entre le soufre cystine et le soufre neutre tombe ainsi de 100 à 28 %. Ils concluent donc que le métabolisme du soufre de la cystine est altéré, mais que la manière dont ce changement s'opère reste cachée.

Alsburg et Folin, d'après leurs observations, estiment que les alcalins n'agissent pas comme solvants, mais qu'ils influencent le métabolisme, de sorte que la cystine n'est pas formée et excrétée telle quelle.

C'est pourquoi l'observation d'une diminution marquée de la cystine sans une chute correspondante du soufre neutre peut trouver là une explication. Ce ne serait pas le métabolisme du soufre de la cystine qui serait troublé, mais la stabilité du complexe-cystine dans l'urine qui serait compromise par l'action du bicarbonate de soude.

Neubauer, résumant les découvertes de Looney, Berglund et Graves, dit: « La diminution de l'excrétion cystine à la suite d'absorption d'alcalins est due à un remplacement de la cystine par une autre substance qui n'est pas encore connue, mais qui appartient au groupe soufre neutre. »

L'existence de ce complexe-cystine préciserait le rôle du foie vis-à-vis de lui, et lui assignerait une action un peu différente de celle qu'on lui avait prêtée jusqu'alors. En effet, il n'agirait pas sur la cystine libre,

mais sur la cystine qui serait si intimement liée au peptide, qu'elle échapperait aux procédés normaux de déamination et d'oxydation.

Conclusion de la pathogénie

La cystinurie est donc une affection résultant du trouble du métabolisme des amino-acides, d'une viciation du cycle du soufre. Son excrétion, toutefois, n'est pas un simple indice d'un trouble général, mais c'est une entité déterminée à la cystine, elle seule paraissant le plus souvent intéressée dans ce trouble.

Il est, en outre, raisonnable de maintenir l'idée d'un fonctionnement défectueux du foie dans la genèse de cette maladie. Il semble, cependant, d'après les travaux récents, que cette déficience hépatique ne s'observe pas vis-à-vis de la cystine isolée, mais au contraire, combinée à un peptide ou à une simple protéine, peu importe, qui ne pourrait être attaqué par les procédés normaux dont dispose le foie.

Par suite, la solution possible du problème du métabolisme présenté par le cystinurique, réside dans la connaissance des peptides complexes renfermant de la cystine.

Il est probable, enfin, qu'une connaissance plus exacte de l'action des enzymes sur la molécule protéine donnerait une indication plus nette de la source de la cystine dans l'urine.

CHAPITRE V

TRAITEMENT

Nous pouvons envisager le traitement d'après les deux formes que peut prendre l'affection, d'une part la cystinurie, d'autre part, le calcul.

1. — La cystinurie

Depuis que l'on a constaté que la cystine était soluble dans les alcalins, tous les auteurs en ont préconisé l'emploi. Parmi les alcalins, le plus communément employé est le bicarbonate de soude.

Il doit être donné, sans arrêt, et pendant très longtemps, si non toujours, sous peine de voir réapparaître la cystine dans les urines de certains sujets.

Toutefois, d'après ce que nous avons vu en pathogénie, il aurait beaucoup moins un rôle de solvant qu'un rôle de transformateur de la cystine, en un composé soufré neutre, d'ailleurs inconnu. Il n'influencerait pas par conséquent l'excrétion de la cystine,

mais n'aurait-il pas une action préventive contre les calculs ?

Morner attire l'attention sur le danger de la formation de calcul phosphatique à la suite d'une administration prolongée d'alcalins.

Robson, outre du bicarbonate de soude, donna du phosphate hydrogéné disodique ; le résultat obtenu ne fut pas supérieur.

Edwards préconise l'usage d'acide cholique, l'avantage ne paraît pas assuré.

Comme la cystine est le seul amino-acide qui absorbe les rayons ultra-violet, et que son malade a toujours évacué ses calculs en été, Ewell croit qu'il doit exister un rapport entre les rayons ultra-violet et l'excrétion de la cystine. Une étude peut-être intéressante serait à faire pour juger l'influence de ces rayons sur la cystinurie.

RÉGIME. — Robson prétend que l'administration de bicarbonate de soude ne présente pas un grand intérêt. Pour lui, toute l'importance du traitement se rattache à une limitation des protéines. D'après les tableaux que nous publions, il ressort qu'un régime élevé en protéines accroît beaucoup la quantité de cystine, alors qu'un régime faible en protéines, la diminue, bien que la quantité de cystine ingérée soit supérieure.

Lewis et Lough, tout en n'aboutissant pas aux mêmes conclusions que Robson, émettent le pareil avis.

En dehors de ce régime et de la médication alcaline on devra préconiser le traitement ordinaire des diathèses lithiasiques.

Prescriptions hygiéniques. — Exercices au grand air. — Bains chauds. — Frictions.

Diététique. — Régime. — Beaucoup de liquide. — Il faut conseiller de préférence : Vichy, Vittel, Evian, Contrexéville, Carlsbad. Beyer a prescrit 200 gr. d'eau de Vichy par jour à un petit cystinurique ; et sa cystinurie aurait ainsi complètement disparu.

2. — Calcul

Le même traitement que pour toute lithiase s'impose. Il faut viser avant tout à supprimer précocement le foyer d'infection.

a) Localement, par extraction du ou des calculs. Dans le cas de lithiase vésicale, la lithotritie est le procédé de choix. Kretschmer prétend n'avoir jamais eu de peine à pratiquer l'intervention, étant donné la composition des calculs. Chabrie, Wasserthal, Mac Phail, Müller, Southam, Thompson, Thorndike Ogren, sont du même avis.

Dans le cas de calcul rénal, il faut viser avant tout à une intervention conservatrice, par suite de la récurrence fréquente des calculs. Il faudra donc rejeter, à moins qu'on en ait la main forcée, la néphrectomie, au bénéfice de la néphrotomie et surtout de la pyélotomie, lorsque cette dernière est praticable.

b) A distance, il faudra établir un drainage libre du trajet urinaire.

Harris fit à sa malade un lavage fréquent, au nitrate d'argent.

Crowell cite l'observation, que nous reproduisons, d'un cas où, sous le contrôle radiographique, il fit disparaître des calculs par un traitement médical.

Il pratiqua chez sa malade, des lavages répétés avec une solution alcaline antiseptique chaude, qu'il fit garder de 5 à 15 minutes, la durée dépendant de l'importance de la réaction provoquée. A la suite de ce lavage, il faisait une injection saline. La substance employée était le mercurochrome à 1 % — 220 soluble, qui est aussi bien alcaline qu'antiseptique. Il croit que ces lavages avec ces solutions alcalines présidèrent à la désintégration des calculs. Il conclut, avec optimisme que « nous pouvons non seulement prévenir le retour, mais aussi provoquer la désintégration des calculs par un traitement bien dirigé ». L'ensemble des cas observés ne nous autorise pas, tout au moins pour l'instant, à espérer de tels résultats.

Sylla croit, de son côté, que dans quelques cas, l'administration d'alcalins peut produire une dissolution des calculs de cystine, avec une augmentation concomitante d'excrétion de cystine.

Afin d'éviter le retour des calculs Oschner, préconise l'absorption d'eau distillée. Malgré des expériences faites en ce sens, il y eut de nombreux cas de récidives.

Il résulte de ces constatations que la cystinurie relèvera sans doute d'un traitement médical, quand on en aura préconisé l'origine. Pour l'instant, la présence de cystine dans l'urine est justiciable d'une médica-

tion alcaline, d'un régime sans protéines, et du traitement ordinaire des diathèses lithiasiques.

Quant à la lithiase elle appartient au domaine de la chirurgie qui, en présence de ses récides et de sa bilatéralité fréquente, devra être essentiellement conservatrice.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(M. le Professeur THÉVENOT.)

Calcul rénal bilatéral de cystine pure chez une fillette.

Elle concerne une jeune fille de 14 ans, dont les parents sont arthritiques, mais n'ont jamais rien présenté d'anormal du côté du foie ou du rein. Elle a un frère bien portant. Elle fut élevée au biberon, et à part un peu d'entérite, a joui dans son enfance d'une excellente santé.

A l'âge de 3 ans, elle eut brusquement une hématurie qui est survenue sans cause nette et ne s'accompagna d'aucun autre symptôme. Elle continua à bien se porter, malgré un séjour prolongé en Guyane, où elle arriva à l'âge de 3 ans 1/2.

Les malaises ont recommencé à l'âge de 12 ans. A cette époque, elle fit, après des jeux violents, une nouvelle hématurie qui dura quatre à cinq jours ; celle-ci s'accompagna de douleurs dans le côté gauche. Depuis lors, cette jeune fille continue à souffrir de ce côté.

L'examen des urines pratiqué à diverses reprises, aurait montré des pigments biliaires et de nombreux cristaux de cystine. Une troisième hématurie se produisit en janvier 1928, toujours après des jeux violents.

En dehors de ces trois hématuries, des douleurs dans le

rein gauche, de la cystinurie, elle n'a présenté aucun autre malaise. Elle n'a jamais rien eu de net du côté du foie.

Examinée en août 1928, elle avait toutes les apparences d'une jeune fille robuste et bien portante.

Les reins ne sont ni volumineux, ni douloureux. Le foie est indolore et n'est pas perçu. La malade urine abondamment, avec une fréquence normale. Les urines sont très claires. Une radiographie faite à cette date montre un calcul du bassinet gauche, calcul qui détermine une tache bien visible, à contours bien délimités. La radiographie du rein droit, par contre, ne décèle aucune concrétion calculeuse.

Une cystoscopie fut pratiquée aussitôt après. La paroi de la vessie était saine, les orifices urétéraux normaux. Les sondes urétérales remontèrent sans rencontrer d'obstacles jusqu'au bassinet. Mais la sécrétion rénale fut très faible à droite.

Voici d'ailleurs le résultat de l'analyse comparée des urines :

	R. D.	R. G.
Volume en cc.....	1	1
Urée en gr.....	21,10	18,60
Chlorures en gr.....	11,70	8,60

Les urines ne renferment pas de pus, mais beaucoup de cristaux de cystine.

Le 13 août 1928, je fis une pyélotomie du bassinet gauche et je pus enlever sans difficulté le calcul. Il avait une forme ovoïde, mesurait 2 cm. 1/2 de long sur 1 cm. de large. De coloration jaunâtre, d'aspect irrégulier et cristallin, il présentait une mince écorce blanchâtre et un noyau jaunâtre. Sa consistance était ferme, et ne se laissait pas effriter par le doigt. Il était formé de cystine pure (analyse de M. Chaspoul). Calcinés, ses fragments dégageaient l'odeur nauséabonde caractéristique. D'autre part, des fragments pulvérisés se dissolvaient dans l'ammoniaque intégralement, ce qui prouve qu'il n'y avait pas d'autres substances chimiques dans sa

constitution. Par recristallisation de cette solution, on retrouve les cristaux caractéristiques de cystine.

Les suites de cette intervention ont été des plus simples, et la guérison fut obtenue par première intention.

Le 10 décembre 1928, la malade fut prise d'une colique néphrétique droite très violente, et élimina un petit calcul, il a la forme et le volume d'une lentille, une consistance ferme. Son analyse montra qu'il était également formé par de la cystine pure. La présence de ce calcul avait échappé à l'examen radiographique. Au surplus, après son expulsion, nous avons essayé de le regarder à l'écran, et nous avons pu vérifier qu'il était alors à peine visible. Cela n'a rien qui surprenne, lorsqu'on parle du calcul de cystine pure.

Depuis cette dernière date, la malade se porte bien, mais sa cystinurie continue, ainsi que je viens de m'en rendre compte par l'examen de ses urines qui renferment toujours de très nombreux cristaux de cystine.

Mais, le 25 octobre 1933, elle recommence à souffrir dans le rein droit, sans avoir toutefois d'hématurie. Devant la persistance de ces douleurs, je fis le 4 novembre 1933, un nouveau cathétérisme des uretères. Le rein droit avait un débit double de celui du rein gauche, et l'analyse des urines séparées fournit le renseignement suivant :

	R. D	R. G.
Nacl	2,63	2,92
Urée	3,09	3,23

Ce cathétérisme fit disparaître les douleurs.

La valeur du rein droit était devenue inférieure à celle du rein gauche ; je fis faire une radiographie. Elle montra l'intégrité du rein gauche. Par contre le bassinet droit était rempli par un calcul coralliforme avec trois branches répondant aux trois calices, calcul très nettement visible sur la radiographie.

Par ailleurs, le rein droit était indolore à la palpation et n'était pas augmenté de volume.

En décembre, la malade eut, sans souffrir, des émissions

de petits graviers gros comme des têtes d'épingles, puis tout rentra dans l'ordre.

Dès que ses occupations le lui permirent, elle se fit réopérer.

C'est ainsi que le 7 août 1934, j'enlevai ce calcul par une néphrotomie dont les suites furent très simples.

Analyse chimique du calcul. — De couleur brun clair, il présente une surface relativement lisse et une cassure nettement cristalline.

Porté au rouge sur une lame de quartz, il se calcine sans flamme et sans laisser de résidu. En brûlant, il répand une odeur typique de corne brûlée.

Par dissolution dans l'ammoniaque, suivie d'une évaporation lente, on obtient de nombreux cristaux caractéristiques de cystine.

En outre, ce calcul s'est comporté comme un corps pur, le résidu insoluble dans chaque opération de dissolution étant pratiquement nul.

On a réalisé enfin une des réactions caractéristiques de la cystine : action du sulfate mercurique acide sur la solution sulfurique du calcul, et on a obtenu immédiatement un abondant précipité blanc amorphe.

OBSERVATION II

(TENNANT M.-D. (Denver))

Calculs de Cystine multiples

(The Journal of the American medical association, 1923)

Il s'agit d'une jeune fille de 21 ans qui ne présente aucun passé pathologique.

Dans le courant de l'année 1920, elle a ressenti brusquement une douleur à droite, suivie d'une hématurie; les mictions devinrent, dans la suite, douloureuses, puis tout rentra dans l'ordre.

Au mois de juin 1921, elle eut une nouvelle crise douloureuse à droite, sans nausée ni vomissement. La douleur augmenta, mais la température demeura normale. La contracture abdominale était accentuée et remontait très haut, à droite, simulant une crise d'appendicite rétro-cæcale. On trouve à ce moment des cristaux de cystine dans l'urine ; mais les caractères de la douleur font faire l'opération d'appendicite.

L'incision met à jour un appendice légèrement enflammé à son extrémité. La palpation de l'uretère permet de constater la présence de 12 calculs. On pratiqua une ouverture intrapéritonéale de l'uretère, et on retira 10 calculs, de 1 cm. de diamètre environ. Deux autres furent trouvés à la jonction urétéro-vésicale. Une sonde passée dans l'uretère fit découvrir un calcul dans le rein droit, de volume inaccoutumé. Son extraction ne fut pas pratiquée.

Le Docteur Dennis rapporte que les 12 calculs étaient composés d'un cœur central avec deux couches concentriques distinctes. La couche contiguë au cœur était gris-jaune, tandis que la plus externe était plus grisâtre et légèrement rude. La consistance de la masse était uniforme, et fut facilement grattée avec une lame de couteau. Calcinés, ils donnèrent une flamme bleue et une odeur nauséabonde. Les raclures se dissolvèrent dans l'ammoniaque, et à l'évaporation, on trouva des cristaux hexagonaux, minces, transparents, identiques morphologiquement aux cristaux de cystine. Le poids total des 12 calculs fut de 14 grammes.

On pratiqua, par la suite, une série de films des deux reins et des uretères. On ne vit plus rien dans les uretères, mais on trouva un calcul dans le rein gauche et deux dans le rein droit.

En 1922, on fit l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine, afin d'opérer le meilleur rein le premier. Cette épreuve montra une élimination de 20 % par le rein gauche, en 30 minutes et 5 % par le rein droit, dans le même temps.

Le 14 février, on retire le calcul du rein gauche, l'intervention fut difficile, vu la grosseur du calcul, il pesait 9 grammes.

Le 22 avril, on enleva les deux calculs du rein droit : leur poids était de 50 grammes.

Les suites de l'intervention furent bonnes; depuis lors, l'urine continue à transporter des cristaux de cystine.

OBSERVATION III

(KRETSCHMER H.-L.)

Cystinurie familiale

(*Urol. et Cutan. rev.*, Saint-Louis, 1916)

PREMIER SUJET. — F. D., âgé de 9 ans, fut admis une première fois à l'hôpital pour incontinence d'urine. A la suite d'un court séjour, son état général étant excellent, il rentra chez lui.

Il est réadmis alors, pour le même trouble, le 4 août 1914. Son incontinence avait augmenté, tandis qu'il allait à l'école. Il n'a eu cependant ni douleur, ni aucune difficulté pour émettre le premier jet.

Le 13 août, il fait une rétention aiguë et le cathétérisme fut pratiqué.

Le 28 août, il ressent une douleur abdominale, alors qu'il jouait; il se couche, a des frissons, sa température est de 40°5. Il se plaint beaucoup de sa tête. A ce moment là, tous les examens furent négatifs. Une analyse des urines ne montra rien d'anormal.

Radiographie. — Elle révèle trois masses irrégulièrement ovalaires, situées à la base de la vessie, et qui sont probablement des calculs.

Cystocopie. — On aperçoit trois calculs à la base de la vessie, ils sont de la grosseur d'une petite noisette, de couleur blanchâtre et présentent une surface irrégulière.

L'analyse d'urine qui est très pâle, claire, alcaline, ne révèle pas de sucre, mais de l'albumine. On note l'existence, en

outre, de nombreuses cellules épithéliales et de beaucoup de pus.

L'intervention a lieu le 14 septembre 1914. Sous anesthésie à l'éther, on pratique une lithotritie. L'évacuateur ramène environ une cuillerée à café de débris. Une cystoscopie de révision ne montra plus de fragments; la vessie était rouge et présentait quelques places œdémateuses.

DEUXIÈME SUJET. — R. D., âgé de 9 ans, a eu une poliomyélite. Puis, il a présenté dans la suite une douleur siégeant au-dessus du pubis.

La miction était également douloureuse et livrait passage à du sable. Mais la douleur supra-pubienne fut attribuée à un coup reçu six ou huit mois auparavant.

Mais les mictions deviennent de plus en plus douloureuses. L'urine passe avec difficulté, et elle renferme des corps filandreux blanchâtres.

L'examen des organes est négatif. Il présente seulement une incontinence d'urine et de la pesanteur supra-pubienne.

L'analyse de l'urine, qui est claire, acide, révèle du sucre et de l'albumine. Une culture met en évidence le *Bacillus coli communis*.

Cystoscopie. — Elle montre l'existence d'une grosse pierre dans la vessie.

Radiographie. — Elle confirme la cystoscopie.

L'intervention fut pratiquée sous anesthésie à l'éther. La lithotritie permet de ramener plus de deux cuillères à café de débris. Une cystoscopie de contrôle montre la vessie vide de toute pierre ou détritüs.

OBSERVATION IV

(CROWELL A. S.)

Lithiase cystineuse avec preuve radiographique de désintégration des calculs par le traitement alcalin (Surg. Gyn. et Obst., 1924).

Il s'agit d'une jeune femme de 27 ans, qui présente des antécédents lithiasiques héréditaires chargés. Un grand-père paternel a eu, dans sa jeunesse, des coliques néphrétiques. Un oncle paternel mourut d'une affection rénale. Elle a une sœur, âgée de 37 ans, qui a déjà eu une néphrectomie droite pour lithiase compliquée d'infection. Actuellement, elle présente deux calculs à gauche.

Personnellement, la malade a toujours accusé des douleurs rénales. En 1913, elle urina une pluie de graviers, mais n'eut pas de coliques néphrétiques.

Au mois de juin 1921, on lui extrait un gros calcul du rein droit.

A ce moment, la radiographie montre deux petits calculs et un gros dans le rein gauche. Ils furent retirés en novembre 1921, par une pyélotomie. Au moment de cette seconde intervention, la radiographie révèle un calcul dans le rein droit.

L'analyse des calculs extraits jusqu'à ce moment les montra constitués par de la cystine pure. Par ailleurs, on trouva de la cystine dans l'urine.

Actuellement, la malade rentre à la clinique pour une violente colique néphrétique qui dure depuis deux jours. La température est à 40°, le pouls à 130. La langue est sèche, et elle présente un facies d'intoxiquée. Elle se trouve, en somme, dans un état subcomateux.

On fait une cystoscopie qui montre un rein gauche normal, mais un gros calcul à l'ouverture de l'urèthre vésical. On pratique un cathétérisme qui ramène du pus. Alors, on pratique toutes les trois heures, pendant 36 heures, des lavages

avec une solution salée. La température tombe rapidement, le délire disparaît, et la malade se trouve mieux. Finalement, par suite de la dilatation uréthrale par le cathéter, le calcul est ramené. Il est de cystine pure.

Cinq jours plus tard, l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine mit en évidence une fonction rénale gauche meilleure qu'à droite.

La radiographie montra alors un gros calcul dans le rein droit et trois plus petits à gauche.

On pratiqua alors un lavage au mercurochrome, le lavage à la solution saline fut fait pendant 45 jours. Pendant ce temps, on maintenait les urines alcalines, en donnant du bicarbonate de soude.

L'infection disparut graduellement et la fonction rénale s'améliora. Elle rentra alors chez elle. Elle continuait à prendre le bicarbonate de soude, et revenait chaque semaine pour se faire faire un lavage. En peu de temps, grâce à la radiographie, on put constater que les calculs commençaient à diminuer de volume. On continua le traitement jusqu'à leur disparition complète qui fut contrôlée au bout de neuf mois. Avec la disparition des calculs disparut l'infection, et l'urine ne contient plus de cystine. La malade a pris 17 kg. 500 depuis qu'elle vint se faire soigner pour la première fois.

CONCLUSIONS

I. — La cystine est un amino-acide soufré, qui se trouve normalement, en très petite quantité dans l'urine. Elle existe en plus grosse quantité dans d'autres tissus v. g. la Kératine.

II. — Elle peut apparaître en grande quantité dans l'urine et créer ce nouvel état qu'est la cystinurie. Beaucoup d'organes ont été rendus responsables de cet état. Normalement, le foie semble surtout intéressé.

III. — Il ne pourrait pas exercer son action oxydante sur la cystine, qui se présenterait à lui, non pas isolément mais sous forme d'un complexe, sur lequel il ne pourrait pas agir, et qui décomposerait, soit en cours de route, soit dans l'urine, avec mise en liberté de cystine.

IV. — L'intérêt de cette affection réside d'abord dans son allure congénitale. De même que certains sujets présentent des troubles qui aboutissent à l'urticaire, à la suite d'absorption de fraises, de poissons de mer, de même que d'autres sont intoxiqués par les œufs, de même certains individus ne peuvent congénitalement, de nombreuses observations en font foi, conduire l'évolution du soufre au delà du stade cystine.

Il réside ensuite dans son caractère héréditaire. Ceci impose la nécessité de la dépister, chez un sujet lithiasique ou non, par une analyse soigneuse de ses urines ou de son calcul, afin de surveiller les autres personnes de la famille, et provoquer un traitement approprié.

V. — Faute de traitement, et parfois malgré ce dernier, car il n'est pas spécifique, la cystinurie pourra se compliquer de calculs, rendant nécessaire une intervention chirurgicale. Par suite de la récurrence fréquente des calculs, de leur bilatéralité, il faut savoir que cette intervention devra être, à tout prix, conservatrice.

VI. — Son traitement, en cas de cystinurie simple, requiert une médication alcaline, un régime, et doit être, en outre, celui de toute diathèse lithiasique. En cas de lithiase, il demeure chirurgical.

VII. — Il apparaît donc que la cystinurie est une affection qui devrait rester médicale, et dans laquelle l'ablation du calcul ne devrait être qu'un épiphénomène qui ne modifie en rien l'évolution de la maladie primitive.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE.
LE DOYEN,	LÉON THÉVENOT.
JEAN LÉPINE.	

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 17 Novembre 1934.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

Pour la bibliographie antérieure à 1911, consulter les thèses de DESMOULIÈRES Albert (Paris 1911) et de LAMY Marie-Pierre (Nancy 1911).

1. — Cystine

ABDEHALDEN. — Weiterer Beitrag zur Kenntniss des im Harn und in Harnsteinen vorkommenden Cystins (*Zkschr. F. Physiol. chem. Strassb.*, 1919, civ. 129-132).

— Sulfur in proteins. Dérivatives of l and l'cystine (*J. Biol. Chem.*, 1927).

ALTAM (M.). — Métabolisme (*Klin. Wchnschr* 6 : 854, 1927).

BLIX (G.). — Facteurs influençant la solubilité de la cystine (*Ztschr. F. Physiol. chem.*, 1928).

BRAND (E.), HARRIS (M.-M.) et BILOON (S.). — Excrétion d'un complexe-cystine qui décompose dans l'urine avec libération de cystine libre (*J. Biol. chem.* 86 : 315-331, 1930).

BUSACCHI (A.). — La cistina, nei sedimenti e nei calcoli delle urine alcaline (*Giorn. di. clin. med.*, Parma, 1920).

COX et HUDSON. — The nephropathogenic action of cystine and the dietary contrôl of cystin néphrosis (*J. Nutrition*, 1930).

COX (C.), SMYTHE (C.) et FISHBACK. — Action pathogène de la cystine sur le rein (*J. Biol. Chem.*, 1929).

- CRISTOL (P.) et BENOIT (C.). — Valeur de la méthode de Looney pour le dosage colorimétrique de la cystine dans l'urine (*Bull. Sociét. d. sc. méd. et biol. de Montpellier*, 1927).
- CURTIS et NEWBURGH. — Action toxique de la cystine sur le rein (*Arch. Int. méd.*, 1927).
- FINKS (A.-J.), JONES (B.) et JOHNS (C.-O.). — The rôle of cystine in the dietary properties of the proteins of the cow-pea, vigna sinensis and the field pea. *Pisum sativum* (*J. Biol. chem. Balt.*, 1922).
- FOLIN et TRIBBLE. — *J. Biol. Chem.*, 1924.
- GLAUBACH (S.). — Cyanamide poisoning, action of cyanamide on cystéine and cystine in vitro (*Arch. F. exper. Path. u. Pharmakol*, 117, 1926).
- GORTNER et HOFFMAN. — A chemical study of cystine from kidney stones (*Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. N.-Y.*, 1925-1926).
- Sulfur in proteins, dérivatives of l'and i'cystine (*J. Biol. Chem.*, 1927).
- HARRIS (L.-J.). — On a series of metallo-cystein dérivatives z(*Biol. Chem. J.*, Cambridge, 1922).
- HOLM et HOFFMAN. — Quelques observations sur l'isolement de la cystine des Kératines (*Sciences*, N.-Y., 1920).
- HOPPE-SEYLER. — Présence et démonstration d'arginine dans l'urine cystinurique (*Deutches Arch. F. Klin. Med.*, 1927).
- Excrétion de lysine dans l'urine, dans la cystinurie (*Ztschr. F. Physiol. Chem.*, 1933).
- HUNTER et EAGLES. — Mesure colorimétrique de la cystine et du glutathion (*J. Biol. Chem.*, 1927).
- De la présence de la cystine dans le foie (*J. Biol. Chem.*, 1927).
- JOHNS (C.-O.) et FINKS (A.-J.). — Studies in nutrition II — The rôle of cystine in nutrition as exemplified by nutrition experiments with the proteins of the navy bean, *phaseolus vulgaris* (*J. Biol. Chem.*, Balt., 1920).

- LEWIS (H.-B.) et GINTY (M.). — The métabolism of sulfur v. Cysteine as an intermediary product in the métabolism of cystine (*J. Biol. Chem.*, Balt., 1922).
- LEWIS et STEARNS. — Le métabolisme du soufre. Le taux de l'oxydation de la cystine ingérée dans l'organisme du lapin (*J. of Biol. Chem.*, 1930).
- LEWIS et LEWIS. — Le métabolisme du soufre XI. La taurine peut-elle remplacer la cystine dans l'alimentation d'un jeune rat blanc ? (*J. Biol. Chem.*, Balt., 1926).
- LIGNAC. — Disturbance of cystine métabolism in children (*Neder Tijdschr v. Geneesk.*, Haarlem, 1924).
- Ueber Störung des Cystinstoffwechsels (*Munchen. med. Wchnschr.*, 1924).
 - Ueber Störung des Cystinstoffwechsels bei Kindern (*Deutsches Arch. F. Klin. Med.*, Leipz., 1924).
 - Ueber Erkrankungen (u. a. Nephrose und Néphritis) mit und durch Zystinabläsungen in verschiedene Organe (*Krankheitsforschung*. Leipz. 1925-1926).
- LOONEY. — Dosage colorimétrique de la cystine dans l'urine (*J. of Bio. Chem.*, 1922).
- MAUTHNER. — De la cystine (*Ztschr. F. Physiol. Chem.*, trasb., 1912).
- MELON (L.). — Effet d'une alimentation riche en cystine sur le glutathion des tissus (*Compte rendu Société Biol.*, 1929).
- METGER (H.). — Taux de la tyrosine, du tryptophan et de la cystine dans la globuline et la serine du sérum chez un homme normal (*Compte rendu Société de Biol.*, 1932).
- Taux de la tyrosine, du tryptophan et de la cystine dans la globuline et la sérine du sérum humain dans des conditions pathologiques variées (*Compte R. Soc. de Biol.*, 1932).
- MEYER (E.). — Détermination de la cystine et métabolisme du soufre dans la cystinurie (*Deutsches Arch. F. Klin. Med.*, 1931).

- MISAWA (H.). — Influence de la diète sur la cystinurie et métabolisme du soufre (Jap. J. M. Sc. Tr. (VIII). *Int med. Pediat. et Psychiat.*, 1927).
- MULDOON (J.-A.), SHIPLE (G.-J.) et SHERWIN (C.-P.). — Is cystin synthesized in the animal body ? (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, N.-Y., 1922-1923).
- MORNER. — Einige Beobachtungen über Cystinnitrat und Cystin-hydrochlorid (*Ztschr. F. Physiol. Chem.*, Starr., 1914).
- PFEIDERER (A.). — Cystine (*Munchen. Med. Wehnschr.*, 1930).
- PLIMMER. — La séparation de la cystine et de la tyrosine (*Biol. Chem. J. Liverp.*, 1912).
- PLIMMER et LOWNDES. — Analysis of proteins, estimation of cystine in modified Van Slyke method (*Biochem J.*, 1927).
- ROSE, SHIPLE et SHERWIN. — The oxydation of cystine and cysteine in the animal organism (*Am. J. Physiol.*, Balt., 1924).
- ROSE et HUDDLESTON. — The availability of taurine as a supplementary agent in diets deficient in cystine (*J. Biol. Chem.*, Balt., 1926).
- ROSENSTEIN. — *D. Ztschr. Chir.*, 1930.
- SAKUMA (S.). — Ueber die sogenannte Autoxydation des Cysteins (*Biochem. Ztschr.*, Berl., 1923).
- SAXL. — Kann der Cystinschwefel Organismus antiseptische Eigenschaften entfalten (*Ztschr. F. exper. Path. u. therap.*, Berl., 1913).
- SCHMIDT (C.-L.-A.). — Une méthode pour la préparation de la cystine (*Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, N.-Y., 1921-22).
- SENDJU (Y.). — Action of cystine and cysteine of chicken egg during incubation (*J. Biochem.*, 1927).
- SHERMAN et MERRILL. — Rôle de la cystine dans la nutrition pendant la croissance du rat (*J. Biol. Chem.*, Balt., 1925).
- SHERMAN et WOODS. — The determination of cystine by means of feedings experiments (*J. Biol. Chem. Chem.*, Balt., 1925).

- SHERWIN et ROSE. — Métabolisme de la cystine (*Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, N.-Y., 1923-1924).
- SHIPLE, ROSE (A.-R.) et SHERWIN. — Métabolisme de la cystine (*Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, N.-Y., 1922-23).
- WESTERMAN (B.-D.) et ROSE (W.). — *J. Biol. Chem.*, 1927.
- WILSON. — Le taux d'absorption de la cystine dans le tractus gastro-intestinal du rat blanc (*J. of Biol. Chem.*, 1930).
- WILSON et LEWIS. — Contenu de la cystine dans les cheveux et autres tissus épidermiques (*J. Biol. Chem.*, 1927).
- WOEGTLIN, JOHNSON et DYER. — Biological significance of cystine and glutathione I. — On the mechanism of the cyanide action (*J. Pharmacol. et Exp. Therap.*, Balt., 1926-1927).
- WOEGTLIN et DYER. — Biological significance of cystine and glutathione II. — Sensitization of an isolated intestinal segment to cystine (*J. Pharmacol. et Exp. Therap.*, Balt., 1926).
- YAOI et HOSoya. — On the réduction of L — Cystine by B. Coli (*Japan. Med. World.*, Tokyo, 1926).

2. — Cystinurie

- ACKERMANN. — Cystinurie (*Deutsche med. Wehnschr.*, Leipz. u. Berl., 1913).
- ALTMANN. — Cystinurie (*Klin. Wehnschr.*, 1929).
- ARENA. — Su di un caso di cistinuria in seguito a ferita perforante del rene. Origine renale della cistina ? (*Monde Méd.*, Roma, 1920).
- BEER. — Cystin Nephrolithiasis : Colon bacillaemia (*Intern. J. Surgery*, N.-Y., 1920).
- BERG. — Verhandlung der Deutschen Gesellschaft für Urologie en Zeitschrift für Urologic (*B. D. VI Beich.*, 3 p., 378, 1913).

- BEYER. — Considérations sur la cystinurie et les calculs de cystine avec deux observations cliniques (*J. Belge d'Urologie*, 1933).
- CONTI. — Ricerche ed osservazioni su due casi di cistinuria (*Gior. di clin. med.*, Parma, 1921).
- CROWELL (A.-S.). — Cystin néphrolithiasis : Report of a case with Roentgenographe demonstration of desintegration of stone by alkalization (*Surg. Gyn. et Obstet.*, 1924).
- CULLIGAN. — Calculs rénaux visibles aux rayons X (*J. Urol.*, 1924).
- EDWARDS. — Cystinurie avec formation de calculs (*Brit. J. Surg. Brist.*, 1924).
- EWELL (G.-H.). — Cystine nephrolithiasis (*J.A.M.A.*, 1932).
- FRANKENTHAL. — Ueber Cystinurie und Cystensteine (*Deutsche Ztschr. F. chirurg.*, Leipz., 1914).
- FRÖMHERZ. — Cystinurie (*Berl. Klin. Wehnschr.*, 1913).
- GASTILDI. — Cystinurie (*Morgagni*, Milan, 1914).
- GOTTLIEB. — *Journal d'Urologie*, volume 28, 1929.
- GOTTSTEIN. — *Handbuch für Urologie*, volume IV.
— *Z. Urol. Chir.*, volume 21, 1926.
- GRUTTERINK. — Cystinurie (*Nederl. Tigdschr. v. Genuls.*, Amst. 1913).
- HARRIS (A.). — Etude importante, avec rapport d'un cas intéressant de cystinurie (*Surgery. Gyn. and Obstet.*, 1924).
- HAGER (Benjamin H.) et MAGATH (T.). — Formation de calculs vésicaux (*The Journal of the Am. associat.*, 1928).
- HENLINE (R.-B.). — Trois cas de calculs de cystine (*Am. J. Surg.*, 1930).
- HICKS (J.-B.). — Cystinuria complicated by cystine calculi with case report (*New. England. J. med.*, 1931).
- JACOBY (M.). — Zur Nephrolithiasis bei Cystinurie (*Berl. Klin. Wehnschr.*, 1920).
- KAHN (Max) et ROSENBLOOM (Jacob). — *Cystinuria, Endocrinology et Metablism* (New-York, D. Appleton et C°, 1922).
- KLEMPERER. — Zur Behandlung der Cystinurie (*Therap. d. gegenw.*, Berl., 1914).

- KRETSCHMER (H.-L.). — Cystinuria and cystine stones, with a report of a new family of cystinurics (*Urol. et cutan. rev.*, Saint-Louis, 1916).
- LEWIS (H.-B.) et CONNOR (M.-F.). — Cystinurie et tuberculose (*Am. Rev. Tubercul.*, 1931).
- LEWIS (H.-B.). — Cystinuria, review of recent investigations (*Yale, J. Biol. et Med.*, 1932).
- Rôle of amino-acids in animal organism, cystinuria and cystine calculi, surgical and medical problem, Beaumont Foundation lecture (*J. Michigan M. Soc.*, 1932).
- Occurrence of cystine in sweat of cystinurics (*Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1928).
- Occurrence of cystinuria in healthy youngmen and women (*Ann. Int. Med.*, 1932).
- LEWIS (H.-B.) et LOUGH (S.-A.). — Metabolic study of case of cystinuria (*J. Biol. Chem.*, 1929).
- LINK (R.-E.-A.). — *Beitrag zur Kenntnis der Cystinurie und der Cystinsteine* (Leipz., 1912).
- LOONEY, BERGLUND et GRAVES. — Etude de plusieurs cas de cystinurie (*J. of. Biol. Chem.*, 1923).
- LOZANO (R.) et PASTOR (E.). — Néphrolithiase et rayons X (*Revista Esp. de Med. y. Civigia*, 1918).
- MACALPINE (J.-B.). — Spécimen de calculs de cystine provenant du rein d'un enfant (*Proc. Roy. Soc. med.*, London, 1921-1922).
- MAGNUS-LÉVY. — *Kleine Beiträge zur Cystinurie* (*Biochem. Ztschr.*, Berl., 1925).
- MONCEAUX (R.). — Cystinurie des tuberculeux (*Compte rendu Soc. de Biol.*, 1927).
- MORNER. — On present knowledge of cystinuria (*Upsala Lakaref*, Förrh, 1926).
- Can anything be done to diminish stone formation in cystinuria (*Upsala Lakaref*, Förrh, 1927).
- MÜLLER. — Cystinurie et calculs de cystine (*Wiener medizinische Wochenschrift*, 1912-1913).

- NEUMANN. — Cystinsteine und Cystinurie (*Berl. Klin. Wehnscher*, 1914).
- Zystinsteine und Zystinurie (*Deutsche. med. Wehnscher*, Leipz. v. Berl., 1914).
- P. (A.-L.-S.). — Deux cas de cystinurie (*Guy's Hosp. Gaz.*, Lond., 1917).
- POLLAK (W.). — Bilateral coral stones composed of cystine, case (*Urol. et Cutan. Rev.*, 1932).
- RATKOCZI. — *Orvos Kepzès*, volume 18, page 312, 1928.
- REAVES. — Traitement des calculs de cystine (*South. M. J.*, 1925).
- RETTBERG. — Die Säurekrankheit Cystinurie (*Aerztl. Rundschau*, Munchen, 1914).
- ROBSON (W.). — Métabolisme des protéines dans la cystinurie (*Bio. Chem. J.*, 1929).
- ROSENFELD. — Cystinurie (*Berl. Klin. Wehnscher*, 1917).
- ROSENOW et MEISSNER. — *J. Am. M. Ass.*, 1922.
- SACCHI (M.). — Calculs de cystine (*Minerv. med.*, 1931).
- SEEGER et KEARNS. — Lithiase cystineuse (*Journ. of the Amer. med. Ass.*, 1925).
- SGLLA (A.). — Temporary cystinuria with elimination of cysteine, leucine and tyrosine, case (*Med. Klin.*, 1929).
- SMILLIE (W.-G.). — Two cases of cystinuria in children, with renal and vessical cystin calculi respectively (*Lancet*, Lond., 1925).
- STEINITZ (H.). — Cystinurie avec calcul rénal bilatéral (*Ztschr. F. Urol.*, 1932).
- STEINITZ (H.) et REMEN (L.). — Cystinuria with bilateral nephrolithiasis (*Med. Klin.*, 1931).
- SUM-SCHICK (E.). — Cystinuria with cystine stone in ureter, 2 cases (*Ztschr. F. Urol.*, 1929).
- SYLLA (A.). — Ein fall von vorübergehender Cystinurie mit Ausscheidung von Cystein, Leucin und Tyrosin (*Med. Klin.*, 1929).
- TENNANT. — Un problème chirurgical complexe. Compte rendu d'un cas de calculs de cystine multiples (*The Jour. Am. med. Assoc.*, 1923).

- THEVENOT (L.). — Un cas de calcul bilatéral de cystine chez une jeune fille (*Bulletin Société Française d'Urologie*, 1929. *Journal d'Urologie*, 1929).
- THIN (R.). — Famille de cystinuriques (*Edinburgh M. J.*, 1929).
- THOMAS (G.-J.) et RODDA (F.-C.). — Multiple cystin calculi in left Kidney with obstruction at ureteropelvic juncture and multiple cystin calculi in bladder in boy of 4 years (*Tr. Am. A. genito. Urin. Surgeons*, 1930).
- WENDEL. — *Arch. Klin. Chir.*, volume 157, Kongressba, 1929.
- YOUNG. — *Urologica Roentgenology*, New-York, 1928.
- ZONDEK. — *Zbl. Chir.*, 1930.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	9
CHAPITRE PREMIER. — Historique.....	11
CHAPITRE II. — Cystine.....	15
1° Nature	15
2° Propriétés physiques	16
3° Propriétés chimiques	17
4° Propriétés biologiques	18
5° Situation de la cystinè.....	19
6° Dosage de la cystinè.....	21
CHAPITRE III. — Cystinurie et lithiase cystineuse.....	25
1° Etiologie	25
2° Formation des calculs.....	32
3° Symptomatologie	36
4° Diagnostic	38
5° Pronostic	41
CHAPITRE IV. — Pathogénie	43
CHAPITRE V. — Traitement	55
CHAPITRE VI. — Observations	61
CONCLUSIONS	71
BIBLIOGRAPHIE	73



BOÏC FRÈRES, M. & L. RIOU

DE 00 IMPRIMEURS-ÉDITEURS 00 00

42, QUAI GAILLETON, 42 00

00 01 00 00 LYON 00 00 00 04



